

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Evaluation innovativer interventioneller Therapien und Diagnostiken bei  
Patienten mit stenosierender Koronarer Herzerkrankung**



**Kumulative Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Venia Legendi  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von  
Dr. med. Moritz Baquet

2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Vorwort.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Bioresorbierbare medikamenten-beschichtete Stents (BVS).....</b>	<b>7</b>
3.1.1 Evaluation des BVS mittels Quantitativer Koronar Angiographie.....	8
3.1.2 Evaluation des BVS mittels Optischer Kohärenztomographie.....	9
<b>4. Zielsetzung.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>11</b>
<b>5.1 Ergebnisse der klinischen, angiographischen und intrakoronaren Evaluation des BVS .....</b>	<b>11</b>
5.1.1 Evaluation des Einflusses der klinischen Manifestation der KHK auf den kurzfristigen intravaskulären Heilungsprozess nach Implantation des neuen komplett bioresorbierbaren BVS (J Interven Cardiol 2017;30:16-23).....	11
5.1.2 Evaluation des angiographischen In-BVS-Restenose-Musters und deren Einfluss auf die klinischen Ergebnisse in einem „Real-World“ Kollektiv (Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:276-282) .....	14
5.1.3. Langfristige geschlechtsspezifische Unterschiede nach Implantation des BVS bei Patienten mit stenosierender KHK (EuroIntervention 2019;15:615-622) .....	20
5.1.4. Hybrid-Stenting mit metallischen persistierenden und bioresorbierbaren Medikamenten-beschichteten Stents: Klinische Zwei-Jahres-Ergebnisse des KUM ABSORB-Registers (Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93:71–78) .....	25
5.1.5. Evaluation der Leistungsfähigkeit des BVS im bislang größten „Real-World“-Kollektiv drei Jahre nach Implantation mit Fokussierung auf späte thrombotische Ereignisse (International Journal of Cardiology 2020;312:42-47) .....	29
<b>5.2 Aktueller Status von Polymer-freien medikamenten-beschichteten Stents in der Behandlung der stenosierenden KHK (J Interven Cardiol. 2018;31:330–337).....</b>	<b>35</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>39</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>42</b>

## **1. Vorwort**

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und der interventionellen Therapie der Koronaren Herzerkrankung (KHK) vorgestellt und wissenschaftlich bewertet. Im Fokus steht ein neuer komplett selbstauflösender medikamenten-beschichteter Gefäßstent als innovativer interventioneller Therapieansatz für Patienten mit einer stenosierenden KHK. Mittels angiographischer und intrakoronarer Bildgebung wurde die Leistungsfähigkeit des Gefäßstents von Beginn an über mehrere Jahre evaluiert. Des Weiteren werden auf der Grundlage von Originalarbeiten spezielle Fragestellungen zum Einheilungsprozess, der Leistungsfähigkeit in speziellen Patienten- und Läsionskollektiven, dem Risiko einer In-Stent-Restenose und den klinischen Langzeitergebnissen nach Implantation des Stents dargestellt.

Methodische Einzelheiten, erweiterte Resultate und Abbildungen der jeweiligen Arbeiten finden sich detailliert in den jeweiligen Originalarbeiten im Anhang. Eine Auswahl von Tabellen und Abbildungen im Text soll zentrale Aussagen der Originalarbeiten erläutern und graphisch darstellen. Eine weitere Auswahl von Arbeiten anderer Autoren dient der Vertiefung weiterer Teilaspekte. Die Literaturstellen sind alphabetisch geordnet.

## 2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

1. **Baquet M**, Hoppmann P, Grundmann D, Schmidt W, Kufner S, Theiss HD, Brunner S, Wiebe J, Eickhoff M, Jochheim D, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Massberg S, Kastrati A, Mehilli J. Sex and long-term outcomes after implantation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold for treatment of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2019 Sep 20;15(7):615-622.
2. **Baquet M**, Grundmann D, Schmidt W, Thienel M, Jochheim D, Tesche C, Theiss HD, Brunner S, Massberg S, Mehilli J. Hybrid-stenting with metallic and bioresorbable drug-eluting stents 2-year clinical outcomes in KUM ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 1;93(1):71-78.
3. **Baquet M**, Nef H, Gori T, Latib A, Capodanno D, Di Mario C, Sabate M, Colombo A, Tamburino C, Mehilli J. Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Aug 1;92(2):276-282.
4. **Baquet M**, Brenner C, Wenzler M, Eickhoff M, David J, Brunner S, Theiss H, Massberg S, Guagliumi G, Mehilli J. Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. *J Interv Cardiol*. 2017 Feb;30(1):16-23.
5. **Baquet M**, Jochheim D, Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. *J Interv Cardiol*. 2018 Jun;31(3):330-337.

6. Wiebe J\*, **Baquet M\***, Dörr O, Hoppmann P, Jochheim D, Rheude T, Boeder N, Grundman D, Blachutzik F, Theiss H, Cassese S, Hofmann FJ, Gschwendtner S, Elsässer A, Massberg S, Hamm C, Laugwitz KL, Byrne RA, Mehilli J, Kastrati A, Nef H. Long-term follow-up and predictors of target lesion failure after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in real-world practice. *Int J Cardiol.* 2020 Feb 27; Epub, ahead of print.

### 3. Einleitung

Die KHK ist definiert als Arteriosklerose der epikardialen Koronararterien. Die Entstehung der Arteriosklerose ist ein chronisch verlaufender Prozess, der über Jahre oder Jahrzehnte voranschreitet und sich im gesamten arteriellen Gefäßsystem manifestieren kann. Sie entsteht aufgrund von komplexen multifaktoriellen inflammatorischen Vorgängen unter Beteiligung verschiedener Zellarten (Libby & Theroux, 2005). Die dadurch auftretende Verengung eines oder mehrerer Koronargefäße führt zu einer Minderperfusion des Herzmuskels. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot innerhalb des Myokards mit konsekutiver Myokardischämie.

Die chronisch ischämische Herzkrankheit sowie der akute Myokardinfarkt sind die zwei häufigsten Todesursachen in Deutschland und machten im Jahr 2016 zusammen 13,3% aller Todesfälle der Erwachsenen in der Bundesrepublik aus ("Deutscher Herzbericht 2018," 2019). Aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz stellen Herzkreislauferkrankungen auch weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. Seit 1990 bis heute konnte die Mortalität der KHK jedoch signifikant gesenkt werden ("Deutscher Herzbericht 2018," 2019). Neben immer erfolgreicherer Reduktion von Risikofaktoren durch intensiverte Primär- und Sekundärprävention ist dieser medizinische Erfolg sicher auch auf den vermehrten Einsatz der perkutanen Koronarintervention zurückzuführen. Die stetige Innovation interventioneller Therapiestrategien von der Perkutanen Koronarangioplastie (PTCA) über die Einführung von Metallstents bis zur Entwicklung medikamenten-beschichteter Stents konnte die langfristige Prognose der Patienten mit stenosierender KHK kontinuierlich verbessern (Fischman et al., 1994; Morice et al., 2002). Daher hat der Einsatz der Koronarstents seit dem Jahr 2000 bis heute konstant zugenommen, wogegen operative Eingriffe in Form von Bypass-Operationen stetig abnehmen ("Deutscher Herzbericht 2018," 2019).

Das Einbringen eines permanenten Fremdkörpers in die stenosierte Koronarie birgt auch nach Einführung der medikamenten-beschichteten Stents relevante Gefahren für den Patienten. Aufgrund von chronischen Entzündungsprozessen innerhalb der Gefäßwand im Bereich des implantierten Stents wird der intimale Heilungsprozess verzögert, inkomplett endothelialisierte Stentstreben provozieren ein thrombogenes Milieu, das auch im sehr späten Verlauf zu Stentthrombosen und Restenosen, einhergehend mit einem Infarkt, führen kann (Joner et al., 2006; Virmani et al., 2002). Gestentete Gefäßabschnitte stehen außerdem im langfristigen Verlauf nicht für die Insertion eines Bypassgefäßes zur Verfügung und limitieren die weiteren Therapie- und Diagnostikoptionen.

Die Limitationen der permanenten medikamenten-beschichteten Metallstents führten zur Entwicklung eines komplett bioresorbierbaren medikamenten-beschichteten Stents (BRS). Dieser ist durch physiologische Abbauprozesse einige Jahre nach Implantation nicht mehr in der Gefäßwand nachweisbar, was hypothetisch zur Reduktion der späten Stentkomplikationen und einem positiven Gefäß-Remodelling führen soll.

### 3.1 Bioresorbierbare medikamenten-beschichtete Stents (BVS)

Der Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) von Abbott Vascular (Santa Clara, USA) ist der erste komplett bioresorbierbare Stent, der in großem Umfang in randomisierten und Register-Studien bei Patienten mit stenosierender KHK implantiert wurde. Er stellt den am häufigsten implantierten BRS dar und wird auch in unseren Studien untersucht (Mehilli et al., 2017). Der BVS besteht aus einem Poly-L-Laktat-Säure (PLLA)-Grundgerüst und ist mittels Co-Polymer PDLLA (Poly-D,L-Lactic-Acid) beschichtet, welcher die antiproliferative Substanz Everolimus enthält und sezerniert (Ormiston, Webster, & Armstrong, 2007; Tanimoto et al., 2007). Im PDLLA verhindert die D-Lactic-Acid die Kristallisation, wodurch es sich schneller als PLLA abbaut (Ormiston et al., 2008). Die Stentstreben sind mit einer Dicke von 150 µm dünner

als die seiner Vorgänger. Nachdem in der Kohorte A der Absorb Studie noch eine nicht ausreichende Radialkraft des BVS beobachtet wurde, zeigte sich nach Optimierung des Stentstrebendesigns eine verbesserte Performance des BVS in der Kohorte B (Tanimoto et al., 2007). Eine deutliche Zunahme der Implantationszahlen war vor allem auf das positive Ein-Jahres-Ergebnis der ABSORB III Studie zurückzuführen (Ellis et al., 2015). Hier konnte die Nicht-Unterlegenheit des BVS gegenüber dem klassenbesten DES (drug-eluting stent) im kurzfristigen Verlauf demonstriert werden, woraus die Zulassung des BVS als interventionelle Therapieoption der koronaren Herzkrankheit durch die FDA (U.S. Food & Drug Administration) im Juli 2016 resultierte.

Erste Zweifel am Konzept des BVS traten bereits früh in einer großen Registerstudie auf, hier wurden eine erhöhte Anzahl akuter und subakuter BVS-Thrombosen beobachtet (Capodanno et al., 2015). Die Ursache wurde im BVS-Design und intraprozeduralen Faktoren gesucht. Spätestens nach Veröffentlichung der AIDA Studie stand fest, dass die Implantation des BVS entgegen der Erwartungen nicht zu Reduktion der Langzeitkomplikationen nach Koronarintervention führen würde (Wykrzykowska et al., 2017). Im Langzeit-Follow-Up der ABSORB Studien, der AIDA-Studie und Meta-Analysen schnitt der BVS gegenüber dem DES in Bezug auf Stentthromboseraten und Reinterventionen ausnahmslos schlechter ab (Ali ZA et al., 2017). Dies führte dazu dass der BVS heute nur noch sehr selektiv in Studien implantiert werden darf.

### *3.1.1 Evaluation des BVS mittels Quantitativer Koronar Angiographie*

Die quantitative Koronarangiographie-Analyse (QCA) war ein wesentlicher Bestandteil unserer Analysen und diente der Evaluation des kurzfristigen, aber auch des langfristigen Ergebnisses nach Stentimplantation, sowie der qualitativen Beurteilung der Stenose- und Restenosecharakteristika. Letztere sind je nach Muster mit einem deutlich schlechteren



klinischen Ergebnis vergesellschaftet. Die QCA aller perkutanen Koronarinterventionen wurde offline und mittels eines automatisiertem Gefäßkontur-Erkennungssystems (Medis QAngio des niederländischen Herstellers Medical Imaging Systems Leiden, Version 7.3) auf Basis der unterschiedlichen Graustufen und anhand von digitalisierten, in das DICOM-Dateiformat überführten Koronarangiographien durchgeführt. Der interpolierte Referenzdurchmesser (RD) des Gefäßes, der kleinste Gefäßdurchmesser (MLD) und die prozentuale Stenose innerhalb des BVS sowie des jeweiligen Segmentes wurden quantifiziert und dokumentiert. Alle Analysen wurden von zwei speziell dafür ausgebildeten, erfahrenen medizinischen Fach-Arbeitskräften durchgeführt.

### *3.1.2 Evaluation des BVS mittels Optischer Kohärenztomographie*

Zu Beginn der 2000er Jahre fand die Optische Kohärenztomographie (OCT) erstmalig Anwendung zur Visualisierung koronarer Gefäße sowie im Verlauf dann auch zur Evaluation implantierter Stents. Der wesentliche Vorteil gegenüber dem intravaskulären Ultraschall liegt in der 10-fach höheren Bildauflösung. Diese ermöglicht die exakte Darstellung atherosklerotischer Plaques, fibröser Kappen und die Beurteilung einzelner Stentstreben. Periinterventionell wird die OCT zu Kontrolle der optimalen Positionierung und Entfaltung des Stents besonders bei komplexen Interventionen oder innovativen Devices genutzt. Sie liefert aber auch nützliche Informationen zur Ursachenfindung nach Stentkomplikationen. Die OCT als hochauflösende Bildgebung birgt besonders bei neuen Technologien einen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber etablierten bildgebenden Verfahren.

## 4. Zielsetzung

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitation sollen neue und optimierte interventionelle Strategien zur Behandlung der stenosierenden Koronaren Herzerkrankung (KHK) bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CKS) diskutiert werden. Neben der Anwendung neuer innovativer komplett bioresorbierbarer Stentplattformen mit dem Ziel, späte Stentkomplikationen verhindern zu können, steht deren Evaluation mittels angiographischer und innovativer intrakoronarer Bildgebung im Fokus dieser Arbeit. Im Einzelnen werden im Rahmen der kumulativen Habilitation folgende Themen untersucht und behandelt:

- Evaluation des Einflusses der klinischen Manifestation der KHK auf den kurzfristigen intravaskulären Heilungsprozess nach Implantation des neuen komplett bioresorbierbaren BVS
- Evaluation des angiographischen In-BVS-Restenose-Musters und deren Einfluss auf die klinischen Ergebnisse in einem „Real-World“ Kollektiv
- Langfristige geschlechtsspezifische Unterschiede nach Implantation des BVS bei Patienten mit stenosierender KHK
- Klinische und angiographische Evaluation einer Hybrid-BVS-DES-Technik bei Patienten mit komplexen Koronarstenosen
- Evaluation der Leistungsfähigkeit des BVS im bislang größten „Real-World“-Kollektiv drei Jahre nach Implantation mit Fokussierung auf späte thrombotische Ereignisse
- Aktueller Status von Polymer-freien medikamenten-beschichteten Stents in der Behandlung der stenosierenden KHK

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der klinischen, angiographischen und intrakoronaren Evaluation des BVS

#### *5.1.1 Evaluation des Einflusses der klinischen Manifestation der KHK auf den kurzfristigen intravaskulären Heilungsprozess nach Implantation des neuen komplett bioresorbierbaren BVS (J Interv Cardiol 2017;30:16-23)*

Der BVS wurde bereits frühzeitig nach Einführung in großen Registern und randomisierten Studien untersucht. Die zunächst guten klinischen Ergebnisse führten zu hohen Implantationszahlen. Das vermehrte Auftreten von akuten und subakuten BVS-Thrombosen ließ erste Zweifel an der Leistungsfähigkeit des BVS keimen (Capodanno et al., 2015; Kimura et al., 2015). Das Akute Koronarsyndrom (ACS) ist mit einem erhöhten Stentthromboserisiko verbunden; des Weiteren wurden prozedurale Faktoren als ursächlich für die beschriebenen BVS-Thrombosen angenommen aufgrund der zeitlichen Assoziation zur Implantation (Puricel et al., 2016). Die suffiziente Präparation der Stenose und eine adäquate Postdilatation des BVS sowie die Wahl der korrekten BVS-Größe haben einen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Die Breite der BVS-Streben (157µm) führt zu einer erhöhten Rezirkulation des Blutes in diesem Bereich, was mit einer verzögerten Endothelialisierung einhergeht und somit ein thrombogenes Milieu schafft (Puricel et al., 2016).

Ziel unserer Studie war es daher, den frühen intravaskulären Heilungsprozess ca. 7 Wochen nach Implantation des BVS auch in Abhängigkeit von der klinischen Manifestation der KHK zu untersuchen.

Insgesamt 26 Patienten (12 aufgrund eines ACS und 14 mit stabiler Angina pectoris (SAP)), die sich aufgrund einer koronaren Mehrgefäßerkrankung in der Universitätsklinik München vorstellten, mittels BVS behandelt wurden und aufgrund verbliebener Stenosen einen zweiten Eingriff binnen 6-8 Wochen erhalten sollten, wurden prospektiv in diese Studie

eingeschlossen. Während der erneuten Intervention wurde routinemäßig eine OCT-Untersuchung des zuvor implantierten BVS durchgeführt. Die Analyse wurde wie in der Einleitung beschrieben durchgeführt und orientierte sich an den Standards der International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography nach Nakatani et al. (Nakatani et al., 2016). Es wurden sowohl quantitative als auch qualitative Messungen durchgeführt, hierzu gehören der Referenzdiameter, die Gefäßfläche, die BVS-Fläche, die Fläche der Neointima, die prozentuale Stenosierung der Gefäßfläche und Dicke der neointimalen Gewebeschicht sowie der BVS-Streben.

Qualitativ wurden die einzelnen BVS-Streben in „malapposed“, also nicht an die Gefäßwand angelagert, „protruding“ (in das Gefäßlumen hineinragend) und „uncovered“ (nicht mit endotheliale Gewebe bedeckt) definiert. Hieraus wurde nach Räber et al. der „Healing score“ berechnet und die Einheilung des BVS bewertet (Räber et al., 2016).

Außerdem wurde sowohl während der Implantation als auch während des zweiten Eingriffs eine QCA-Analyse durchgeführt nach dem in der Einleitung beschriebenen Standard.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen (ACS vs. SAP) aufgeteilt, abhängig von der klinischen Manifestation der KHK bei Erstvorstellung in unserer Klinik. SAP Patienten wurden mit 17 BVS behandelt, ACS Patienten mit 16 BVS. Die Patienten waren  $65 \pm 9,8$  Jahre alt und meist männlich, zwischen beiden Gruppen lagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen und prozeduralen Charakteristika vor.

Die angiographischen Messungen 7 Wochen nach Implantation des BVS ergaben keinen wegweisenden Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die intrakoronare OCT-Untersuchung konnte zeigen, dass bereits 7 Wochen nach Implantation des BVS unabhängig von der klinischen Manifestation der KHK 99% der BVS-Streben mit Gewebe überzogen waren. Qualitative Auswertungen ergaben einen numerisch niedrigeren Anteil von nicht suffizient an

die Gefäßwand angelagerten oder ins Gefäßlumen hineinragenden BVS-Streben im Kollektiv der SAP Patienten, einhergehend mit einem besseren Healing-Score.

Der BVS wurde bereits vorzeitig als 4. Meilenstein der interventionellen KHK-Therapie gelobt. Ein nur temporärer mechanischer Support der Gefäßwand und die angenommene anschließende Ausheilung der Gefäßwand nach kompletter Resorption des BVS hielten die Erwartungen hoch. Im kurzfristigen Verlauf zeigte der BVS vergleichbare klinische Ergebnisse wie die etablierten DES der 2. Generation (Capodanno et al., 2015; Kimura et al., 2015). Anschließende Studien mit einem breiteren Patientenspektrum belegten jedoch einen Anstieg der akuten und subakuten Thromboseraten nach BVS-Implantation (Capodanno et al., 2015; Puricel et al., 2016). Insuffiziente Präparation der Gefäßläsion, inadäquate Auswahl der zu implantierenden BVS-Größe und kalzifizierte Läsionen wurden bereits als Risikofaktoren für BVS-Thrombosen identifiziert (Puricel et al., 2016). Die Frage, ob eine verzögerte Endothelialisierung ebenfalls das Auftreten von BVS-Thrombosen provoziert, ist bislang noch offen. Eine wesentliche Beobachtung dieser Studie ist, dass die Einheilung des BVS bereits 7 Wochen nach Implantation zu mehr als 99% abgeschlossen ist und damit mit großer Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Entstehung der BVS-Thrombosen hat. Auch die gemessene Schichtdicke des Endothels oberhalb der BVS-Strebe ist vergleichbar mit Daten der aktuellen DES 1-3 Monate nach Implantation (Kim et al., 2013).

Histopathologische Daten sowie Messungen mittels intravaskulärer Bildgebung bestätigen, dass Patienten mit stenosierender KHK und ACS gehäuft weiche Plaques mit nekrotischem Kern aufweisen, verglichen mit SAP Patienten (Narula et al., 2013). Die geringere radiale Kraft des BVS im Vergleich zum DES führte in anderen Untersuchungen, besonders bei kalzifizierten Stenosen, zu einer insuffizienten und teils exzentrischen Entfaltung des BVS (Windecker et al., 2015). Die aktuellen OCT-Messungen ergaben jedoch

keinen Unterschied bezüglich der BVS-Endothelialisierung bei ACS- und SAP-Patienten. Um eine valide Aussage darüber zu treffen, ob die klinische Manifestation der KHK einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nach BVS-Implantation hat, bedarf es größerer randomisierter Studien. Unsere und auch die Daten weiterer Studien implizieren allerdings, dass das Stentdesign und prozedurale Faktoren von primärer Bedeutung sind. Trotzdem kann der höhere Anteil an „malapposed“ und „protruding“ BVS-Streben unter den SAP Patienten als Trigger für spätere thrombotische Ereignisse fungieren.

Zusammenfassend konnte wir zeigen, dass unabhängig von der klinischen Manifestation der KHK ungefähr 7 Wochen nach BVS-Implantation eine nahezu komplette Einheilung des Stents in die Gefäßwand stattgefunden hat (Baquet et al., 2016).

#### *5.1.2 Evaluation des angiographischen In-BVS-Restenose-Musters und deren Einfluss auf die klinischen Ergebnisse in einem „Real-World“ Kollektiv (Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:276-282)*

Die Behandlung komplexer Koronarstenosen hat auch nach Einführung der neuesten Generationen der DES zur einer relevanten Anzahl an In-Stent-Restenosen und konsekutiver erneuter Interventionen geführt (Mehilli et al., 2011). Die Lokalisation und Schweregrad der Stenose, der Durchmesser des gestenteten Gefäßes sowie die Morphologie der In-Stent-Restenose beeinflussen die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Intervention (Latib et al., 2011). Diffuse In-Stent-Restenosen sind mit einem schlechteren klinischen und angiographischen Ergebnis vergesellschaftet, wohingegen fokale In-Stent-Restenosemuster weniger häufig zu erneuten Interventionen führen (Mehran et al., 1999). Nach Einführung des BVS zeigten sich in den ein- und zwei-Jahres Ergebnissen der randomisierten Studien keine signifikanten Unterschiede bezüglich erneuter Revaskularisationsraten innerhalb des

gestenteten Gebiets im Vergleich zu aktuellen DES (Ellis et al., 2015; Serruys et al., 2015). Über das In-BVS-Restenosemuster und die klinische Konsequenz liegen bislang noch keine Daten vor. Daher war es das Ziel unserer Studie, die Morphologie der In-BVS-Restenose (IBR) und deren Prädiktoren zu untersuchen.

Hierzu wurden Patienten des multizentrischen Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding plaTforms in Europe (GHOST-EU) Registers analysiert (Capodanno et al., 2015). Zwischen November 2011 und Januar 2014 konnten insgesamt 1189 Patienten nach Implantation von mindestens einem BVS aufgrund einer symptomatischen stenosierenden KHK in das Register eingeschlossen werden. 7 der 10 europäischen Zentren nahmen an unserer angiographischen Substudie teil. Lediglich 164 der 668 eingeschlossenen Patienten erhielten eine erneute Koronarangiographie 3 bis 12 Monate nach der BVS Implantation. Diese wurden meist aufgrund erneuter typischer Symptomatik, einer geplanten Intervention bei verbliebenen Koronarstenosen oder als Second Look bei komplexen Läsionen durchgeführt. Die Implantation des BVS erfolgte nach der Instruktion des Herstellers, die Prädilatation der Stenose war obligat und wurde in 98% der Läsionen durchgeführt. Deren Ausmaß und anschließende Postdilatation oblag dem Ermessen des Implanteurs. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde initial für mindestens 12 Monate empfohlen.

Die IBR wurde als angiographische Stenosierung  $\geq 50\%$  innerhalb des BVS oder des gestenteten Segments (5mm proximal oder distal des BVS) definiert. Die qualitative Bewertung der IBR erfolgte nach Mehran et al. als fokal, diffus, proliferativ oder okklusiv. Die fokale IBR wurde in drei weitere Klassen eingeteilt: Komplette innerhalb des BVS gelegen (body), an den Stentkanten (marginal), oder an mehreren Stellen innerhalb des BVS lokalisiert (multifocal) (Mehran et al., 1999). Als weiterer Parameter wurde der „Late Lumen Loss“ gemessen, dieser war definiert als die Differenz des minimalen Gefäßdurchmessers vor und nach BVS

Implantation. Die angiographische Analyse wurde nach dem in der Einleitung beschriebenen Standard durchgeführt. Die Einteilung der Patienten in zwei Untersuchungsarme erfolgte entsprechend dem Vorliegen oder Fehlen einer IBR. Das Zeitintervall, in dem die erneute Koronarangiographie durchgeführt wurde, unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht ( $p = 0,29$ )

Eine angiographische IBR lag bei 30 der 164 Patienten (12,7%) vor. Die Patienten, die eine IBR aufwiesen, litten häufiger unter Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz und SAP. Insgesamt wurden 200 Läsionen untersucht, dies entsprach 1,4 Läsionen pro Patient. Tendenziell wurde bei Patienten mit IBR weniger häufig eine Prädilatation der Läsion durchgeführt, außerdem mussten während der Postdilatation höhere Ballondrücke angewendet werden, um eine adäquate Entfaltung des BVS zu gewährleisten. Die Intervention von In-stent-Restenosen führte ebenfalls häufiger zur erneuten IBR, wie auch die langstreckige Implantation des BVS. Angiographische Charakteristika bei Implantation des BVS unterschieden sich nicht wesentlich zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Wie zu erwarten, lagen jedoch signifikante quantitative angiographische Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt der erneuten Koronarangiographie vor, zu Gunsten der Patienten ohne IBR, wie in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle1.** Quantitative coronary angiography measurements at baseline and follow-up

	All lesions n=200	With IBR n=30	Without IBR n=170	p-Value
<b>At follow-up angiogram</b>				
Minimal lumen diameter, mm				
In-BVS	2.0±0.6	1.3±0.5	2.2±0.5	<0.01
In-segment	2.0±0.6	1.1±0.3	2.1±0.5	<0.01



Diameter stenosis, %

In-BVS	20.8±18.4	28.2±15.8	15.0±12.3	<0.01
--------	-----------	-----------	-----------	-------

In-segment	24.0±18.9	57.3±9.5	17.6±12.3	<0.01
------------	-----------	----------	-----------	-------

Late lumen loss

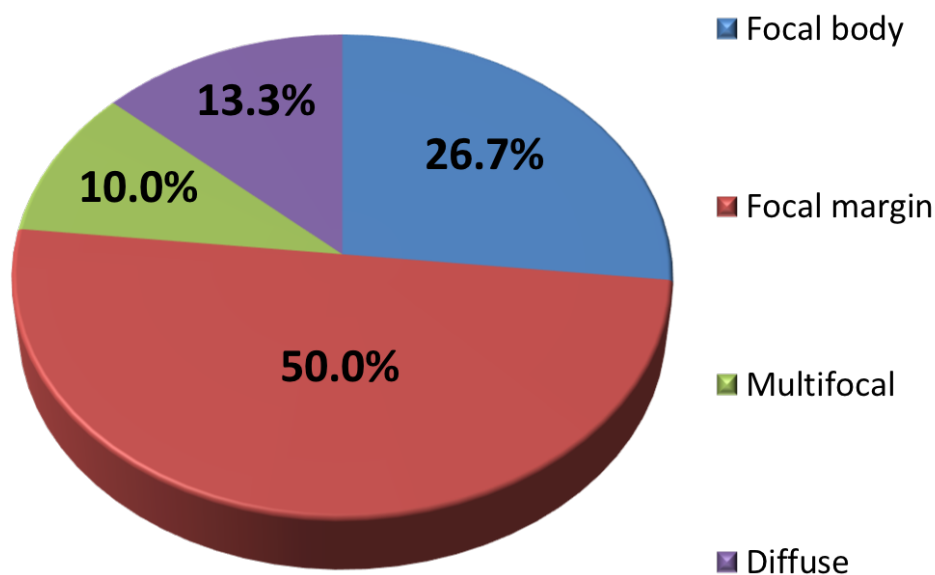
In-BVS	0.2±0.6	1.0±0.6	0.04±0.5	<0.01
--------	---------	---------	----------	-------

In-segment	0.2±0.6	1.0±0.5	0.03±0.5	<0.01
------------	---------	---------	----------	-------

Values are mean ± SD; BVS = bioresorbable vascular scaffold; IBR = in-BVS-restenosis, PCI = percutaneous coronary intervention.

In Abbildung 1 sind die Ergebnisse der qualitativen Auswertung dargestellt.

*Incidence of Angiographic Restenosis 12.7% ; N=164*



Die multivariate Analyse identifizierte einen Gefäßdurchmesser <2,46 mm (Median) als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten der IBR. Im Gegensatz hierzu hatte die Prädilatation und das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms einem protektiven Effekt bezüglich der IBR

(Abbildung 2). Insgesamt verstarb lediglich ein Patient während des Beobachtungszeitraums von  $380 \pm 61,9$  Tagen, die Myokardinfarktrate lag im Kollektiv der Patienten mit IBR signifikant höher (19% vs. 4,8%,  $p = 0,02$ ).

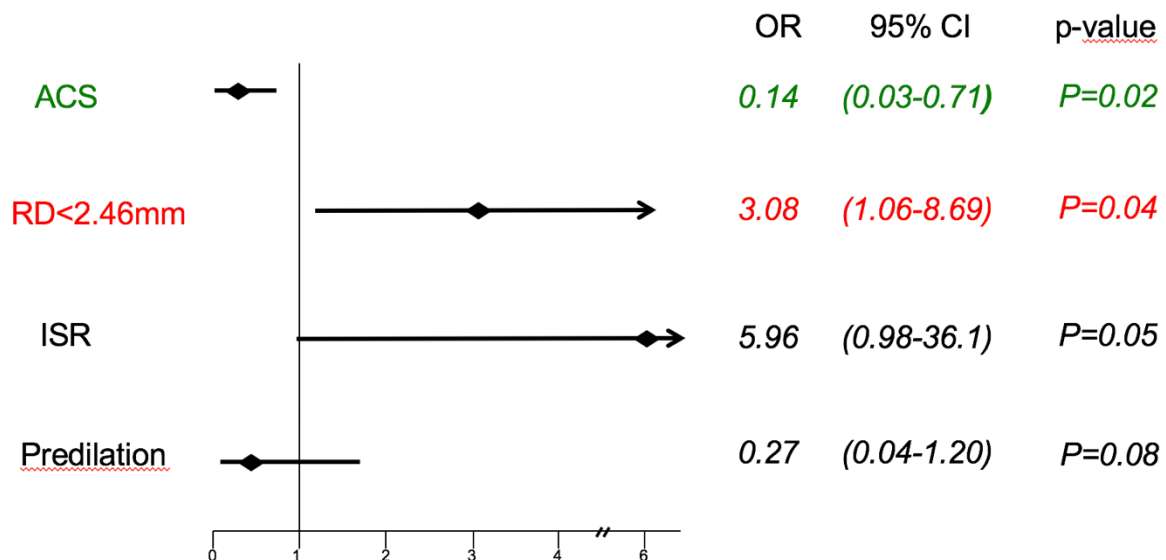


Abbildung 2: Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer IBR.

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, konnten wir zeigen, dass Patienten mit IBR meist ein fokales IBR Muster aufwiesen und diese Restenosen meist an den Kanten des BVS lokalisiert waren. Ein erhöhtes IBR-Risiko besteht explizit nach Intervention von Koronargefäßen mit kleinem Gefäßdurchmesser.

Die ursprünglichen Erwartungen an den BVS waren keine geringeren als ein Erhalt der Vasomotion, eine Erweiterung des Gefäßlumen, ein vollständiges Abheilen der Gefäßwand nach temporärem Stenting und Abwesenheit von Fremdmaterial im langfristigen Verlauf. Mehrere randomisierte Studien bestätigten eine ähnliche Effizienz und Sicherheit des BVS verglichen mit der neusten Generation der DES in relativ selektierten Patientenkollektiven (Ellis et al., 2015; Serruys et al., 2015). Registerdaten und eine randomisierte Studie mit relativ

unselektiertem Patientenstamm beobachteten bereits früh erhöhte BVS-Thromboseraten, die Zahl der erneuten Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion waren allerdings nicht signifikant höher als bei Patienten die mittels DES behandelt wurden (Capodanno et al., 2015; Ellis et al., 2015).

Der Late Lumen Loss lag in unserem Patientenkollektiv bei  $0,2 \pm 0,6$  mm, was den Daten der modernen DES entspricht. Im Falle eines Stentversagens nach DES Implantation weist die Stenose meist ein fokales Muster auf. Dies ist von großer klinischer Relevanz, da fokale In-stent-Restenosen (ISR) ein niedrigeres Risiko für erneute Revaskularisationen und klinische Ereignisse im Vergleich zu diffusen oder okklusiven ISR bieten (Cosgrave et al., 2006). Daher ist es beruhigend, dass beim Großteil unserer Patienten fokale ISR auftraten. Mehr als zwei Drittel der ISR waren an den BVS Kanten lokalisiert. Erklärungen hierfür können eine unzureichende Abdeckung der Stenose aufgrund eines zu kurz gewählten BVS, eine sehr aggressive Postdilatation mit konsekutiver Dissektion im Bereich der BVS Kanten, oder eine insuffiziente Postdilatation mit residueller Stenose im Bereich der angiographisch nicht visualisierbaren Stentkanten sein. Eine Postdilatation des BVS mittels Hochdruckballon ist daher nicht generell zu empfehlen, hierdurch können außerdem Brüche der BVS-Streben entstehen, die im späteren Verlauf zu BVS-Thrombosen führen.

Die Rate an Revaskularisationen innerhalb der Zielläsion nach BVS-Implantation lag in unserem Kollektiv bei 16,5% und damit höher als in zuvor durchgeführten BVS-Studien. Diese Tatsache kann durch das Vorliegen komplexerer Koronarstenosen innerhalb unseres Studienkollektivs erklärt werden (Ellis et al., 2015).

Unabhängig vom implantierten Stenttyp konnten mehrere Studien zeigen, dass ein kleiner Gefäßdurchmesser das Risiko für das Auftreten einer ISR deutlich erhöht (Cassese et al., 2014).

Auch in unserer Analyse konnten wir einen Gefäßdurchmesser  $<2,46$  mm als unabhängigen

Prädiktor für die IBR identifizieren, das Risiko lag fünffach höher. Dicke BVS-Streben und der große Fußabdruck der BVS-Streben an der Gefäßwand sind plausible Erklärungen. ACS-Läsionen boten in unserer Untersuchung einen Schutz vor IBR, dies ist am ehesten durch die optimierte Anlagerung der BVS-Streben an die Gefäßwand zu erklären, da ACS-Läsionen weniger kalzifiziert sind und die radiale Kraft des BVS ausreichend ist, um eine komplette Entfaltung zu ermöglichen. Die höheren Revaskularisationsraten bei ACS-Patienten sind besonders durch thrombotische Ereignisse getriggert (Kolandaivelu et al., 2011). Eine optimale Prädilatation der Läsion war in unserem Kollektiv, wie auch in vorangehenden Studien, mit einem niedrigen IBR-Risiko assoziiert.

Allgemein wird die ISR als ein benigner Prozess angesehen, häufig asymptomatisch oder mit SAP einhergehend. In unserer Population lag das Risiko für einen Myokardinfarkt mit 19% in der Gruppe der IBR-Patienten signifikant höher als bei den Patienten ohne IBR (4,8%,  $p = 0,02$ ). Ob diese Beobachtung direkt mit der BVS-Implantation korreliert, bedarf größerer randomisierter Studien, die für klinische Signifikanz gepowert sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Morphologie der IBR meist fokal ist und an den BVS-Kanten lokalisiert. Letzteres kann durch prozedurale Faktoren erklärt werden. Auch nach Implantation des BVS ist ein kleiner Gefäßdurchmesser mit einem erhöhten IBR-Risiko assoziiert (Baquet et al., 2017).

#### *5.1.3. Langfristige geschlechtsspezifische Unterschiede nach Implantation des BVS bei Patienten mit stenosierender KHK (EuroIntervention 2019;15:615-622)*

Nach der Veröffentlichung erster Langzeitergebnisse wuchsen die Zweifel an der klinischen und angiographischen Leistungsfähigkeit des Everolimus-freisetzenden BVS (Wykrzykowska et al., 2017). Suboptimale Implantationstechniken, BVS-Gefäß-Mismatch,

aber auch Phänomene, die mit dem Abbau des BVS assoziiert sind, wodurch BVS-Streben in das Gefäßlumen prolabieren oder IBR entstehen, erklären diese Beobachtungen (Räber et al., 2015). Die Behandlung von kleinen Gefäßen und langstreckigen Stenosen erwiesen sich außerdem als unabhängige Prädiktoren für ein BVS-Versagen (Mehilli et al., 2017).

Auch wenn Frauen insgesamt kleinere Gefäßdiameter und eine weniger ausgeprägte und weniger komplexe Form der KHK aufweisen als Männer, konnte gezeigt werden, dass sie im gleichen Ausmaß von der Behandlung mit Medikamenten-beschichteten Stents profitieren (Mehilli et al., 2003). Ziel unserer Studie war es, den Einfluss des Geschlechts auf das klinische Langzeitergebnis nach Implantation des BVS in einem Patientenkollektiv, das der klinischen Routine entspricht, zu untersuchen.

Es wurden an vier interventionellen Zentren in München alle Patienten, die zwischen September 2012 und Juli 2015 aufgrund einer symptomatischen KHK mindestens einen BVS erhielten, in die Studie eingeschlossen. Die Implantation erfolgte entsprechend den Empfehlungen des Herstellers. Die Prädilatation der Stenose war obligat, die weitere Präparation der Läsion oblag dem Untersucher. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde für insgesamt 12 Monate nach BVS-Implantation empfohlen.

Die klinische Nachbeobachtung erfolgte mittels Telefoninterview nach einem, 6, 12 und 24 Monaten. Eine erneute Koronarangiographie wurde bei 44% der Männer und Frauen aufgrund erneuter Beschwerden oder auf Anraten des Untersuchers durchgeführt, da der BVS eine neue Technologie darstellt. Die klinischen und angiographischen Daten wurden prospektiv standardisiert in eine Datenbank eingegeben und zur zentralen klinischen Datenverarbeitung geschickt (ISARResearch Center München, Deutschland). Die angiographische Datenanalyse erfolgte nach den in der Einleitung beschriebenen Standards.

Als primärer Endpunkt wurde die Target Lesion Failure (TLF) definiert, hierarchisch strukturiert bestehend aus Tod, Myokardinfarkt im Zielgefäß oder Revaskularisation der Zielläsion (TLR). Als wichtiger sekundärer Endpunkt wurde die BVS-Thrombose entsprechend den ARC-Kriterien untersucht.

Von den insgesamt 1032 eingeschlossenen Patienten waren 259 Frauen (25,1%). Frauen und Männer unterschieden bezüglich der klinischen Charakteristika lediglich darin, dass die Frauen älter waren und weniger häufig eine koronare Mehrgefäßerkrankung oder komplexe Läsionen aufwiesen. Insgesamt wurden 1701 Läsionen behandelt, 415 davon bei Frauen. Diese waren kurzstreckiger, und konsekutiv wurden auch kürzere BVS implantiert als bei den männlichen Patienten.

Zwei Jahre nach BVS-Implantation lag kein Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen Männern und Frauen vor ( $p = 0,79$ ). Der primäre kombinierte klinische Endpunkt (TLF) trat bei 13,2% der Frauen und 17,9% der Männer auf. Eine TLR wurde bei 7,5% der Frauen und 12,4% der Männer durchgeführt. Diese Unterschiede konnten sowohl für die TLF als auch für die TLR in den Landmark-Analysen nach einem und zwei Jahren bestätigt werden. Damit konnte gezeigt werden, dass auch nach Ablauf des ersten Jahres weiter BVS-assoziierte Ereignisse auftreten. Numerisch niedrigere Raten der definitiven oder wahrscheinlichen BVS-Thrombosen konnten bei Frauen beobachtet werden (0,8% vs. 2,5%,  $p = 0,13$ ). Die multivariate Analyse konnte als unabhängige Prädiktoren für die TLF ein höheres Alter, komplexe Läsionen und die Implantation von kleinkalibrigen BVS identifizieren. Interessanterweise erwies sich das weibliche Geschlecht als protektiv bezüglich einer erneuten TLR.

Die wesentlichen Beobachtungen der Studie sind: 1.) Zwei Jahre nach BVS-Implantation lagen keine geschlechtsassoziierten Unterschiede bezüglich der Mortalität sowie der kombinierten

Patienten- und BVS-orientierten klinischen Endpunkte vor. 2.) Frauen mussten sich numerisch seltener einer TLR unterziehen als Männer, auch aufgrund der niedrigeren BVS-Thromboserate. 3.) Die Implantation kleinkalibriger BVS ist mit einem höheren TLF- und TLR-Risiko assoziiert. 4.) Das weibliche Geschlecht konnte als protektiver Faktor für eine TLR identifiziert werden.

Das Geschlecht spielt eine wichtige Rolle nach diagnostischer oder therapeutischer Koronarangiographie bei Patienten mit KHK. Höheres Alter, häufigere Vorerkrankungen, kleinere Durchmesser der Koronarien, Anfälligkeit für Dissektionen und andere Gefäßkomplikationen, ein erhöhtes Blutungsrisiko und die inkonsequente Durchführung der evidenzbasierten KHK-Therapie konnten mehrfach als unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres klinisches Ergebnis bei Frauen im Vergleich zu Männern bestätigt werden (Mehta et al., 2016). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Frauen unter ähnlichen Bedingungen im gleichen Ausmaß von der Behandlung mit Medikamenten-beschichteten Stents profitieren wie Männer (Mehilli et al., 2003). Die von Shreenivas et al. durchgeführte Metanalyse mehrerer randomisierter Studien untermauerte den Klassenunterschied hinsichtlich der Patienten- und Stent-orientierten Endpunkte zwischen BVS und DES zwei Jahre nach Implantation bei Frauen und Männern. In diesem sehr selektierten Patientenkollektiv lag die TLF-Rate in der BVS-Gruppe bei 8,9% für Frauen und Männer (Shreenivas et al., 2017). Unsere Analyse ergab ein 26% niedrigeres Risiko für die TLF bei Frauen (13,2% vs. 17,9%,  $p = 0,12$ ). Ein wesentlicher Faktor für die beschriebenen Unterschiede ist die starke Selektion der Patienten in randomisierten Studien. Patientinnen in unserer Studienpopulation waren älter (69,9 Jahre vs. 65,4 Jahre), wiesen häufiger einen Myokardinfarkt (31% vs. 3,9%) oder eine koronare Mehrgefäßerkrankung (72,2% vs. 26,9%) auf, sowie längere Koronarläsionen (16,4 mm vs. 12,7 mm) und konsekutiv längere gestentete Segmente (25 mm vs. 19 mm). Insgesamt

konnten Zwei-Jahres TLF-Raten zwischen 3,2 und 20,8% nach BVS-Implantation in Registern und randomisierten Studien beobachtet werden, was mit unseren Daten übereinstimmt. Die BVS-Thromboseraten mit 1,2% bei Frauen und 2,7% bei Männern gehören zu den niedrigsten zwei Jahre nach Intervention. Teilweise kann dieses Phänomen erklärt werden durch eine sorgfältige Selektion der Läsionen (großer Gefäßdurchmesser), obligate Prädilatation und konsequente Postdilatation (95%) des BVS in unserer Population. Die oben erwähnte Metaanalyse und eine randomisierte Studie bestätigen unsere Beobachtung und konnten eine Assoziation zwischen Geschlecht und implantiertem Stent-Typ bezüglich des Auftretens einer Stentthrombose zeigen (Shreenivas et al., 2017; Wykrzykowska et al., 2017). Diese impliziert ein erhöhtes Thromboserisiko bei Männern nach Implantation eines BVS gegenüber Frauen, nicht aber nach DES-Implantation. Zwischen dem ersten und 24. Monat traten bei Frauen in unserem Untersuchungskollektiv keine BVS-Thrombosen auf.

BVS wurden konzipiert, um Limitationen der persistierenden metallischen DES in Form von späten Ereignissen zu umgehen. Entgegen der Erwartungen traten allerdings auch im späten Verlauf nach Implantation BVS-assoziierte Ereignisse auf. Die geringe Radialkraft des BVS resultierte in vermehrten IBR, die mit dem Resorptionsprozess einhergehenden Entzündungsreaktionen innerhalb der Gefäßwand induzierten BVS-Thrombosen und Neoatherosklerose (Räber et al., 2015). Die TLR-Raten lagen mit 7,5% bei Frauen und 12,4% bei Männern deutlich höher als in selektierten randomisierten Untersuchungen. In unserer relativ unselektierten Patientenpopulation lag das Risiko für eine TLR innerhalb des ersten Jahres bei Männern um 30% höher als bei Frauen, dieser Effekt verdoppelte sich während des zweiten Jahres auf 65%.

Das weibliche Geschlecht konnte als einziger protektiver Prädiktor für eine TLR identifiziert werden.



Zusammenfassend profitieren Frauen eher von der Implantation eines BVS in der klinischen Routine verglichen mit Männern, teilweise kann dieser Effekt durch eine geringere Komplexität der KHK erklärt werden. Um diese Beobachtungen zu bestätigen, bedarf es größerer randomisierter Studien mit einem Beobachtungszeitraum, der über den Resorptionsprozess hinaus geht (Baquet et al., 2019).

*5.1.4. Hybrid-Stenting mit metallischen persistierenden und bioresorbierbaren Medikamenten-beschichteten Stents: Klinische Zwei-Jahres-Ergebnisse des KUM ABSORB-Registers (Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93:71–78)*

Die reduzierte Leistungsfähigkeit des BVS im Vergleich zu aktuellen metallischen DES ist multifaktoriell bedingt und bestätigte sich bereits, wie oben erwähnt, in mehreren randomisierten Studien (Kereiakes et al., 2017; Wykrzykowska et al., 2017).

Patienten mit diffuser und komplexer KHK benötigen häufiger ein langstreckiges Stenting. Andererseits bergen langstreckige metallische Stents ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Restenosen aufgrund eines verzögerten arteriellen Heilungsprozesses (Cassese et al., 2014). Des Weiteren wird hierdurch die Möglichkeit einer koronaren Bypassoperation verwehrt und die Entstehung der Neoatherosklerose begünstigt. Um diese Limitierungen zu umgehen wurden in der Vergangenheit bereits häufiger Hybrid-Strategien mit metallischen DES und bioresorbierbaren BVS durchgeführt. Die Durchführbarkeit konnte in kleinen Kohorten bestätigt werden (Jabbour et al., 2017). Ziel unserer Studie war es, die Effizienz und Sicherheit des BVS-DES-Hybrid-Stentings zu untersuchen und mit Patienten zu vergleichen, die ausschließlich mittels BVS behandelt wurden, zwei Jahre nach Index-Intervention.

Das Hybrid-Stenting wurde definiert als die Implantation mindestens eines BVS und eines DES innerhalb derselben Koronarläsion (Abbildung 3).

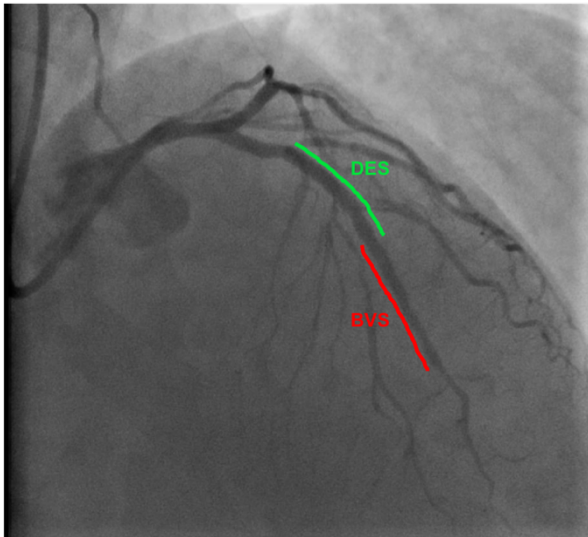


Abbildung 3: Koronarangiographie nach Implantation eines BVS und DES innerhalb einer langstreckigen Läsion des medialen und distalen Ramus interventrikularis anterior.

Zwischen September 2012 und Juli 2015 wurden am Universitätsklinikum München 504 Patienten aufgrund einer symptomatischen KHK mit mindestens einem BVS versorgt. Bei 404 Patienten wurde lediglich eine Läsion versorgt, entweder mittels Hybrid-Stenting (HS) oder ausschließlich mittels BVS. Ein HS wurde bei sich verjüngenden Gefäßdiameter ( $>0,5$  mm) oder bei Bifurkationsstenosen (Seitast  $>1,5$  mm) in Erwägung gezogen. Die Implantation erfolgte entsprechend den Empfehlungen des Herstellers. Die Prädilatation der Stenose war obligat, die weitere Präparation der Läsion oblag dem Untersucher. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde für insgesamt 12 Monate nach BVS-Implantation empfohlen. Die klinische Nachbeobachtung erfolgte mittels Telefoninterview nach einem, 6, 12 und 24 Monaten. Die klinischen und angiographischen Daten wurden prospektiv standardisiert in eine Datenbank eingegeben und zur zentralen klinischen Datenverarbeitung geschickt (KUM ABSORB-Register).

Als primärer Endpunkt wurde die Target Lesion Failure (TLF) definiert, hierarchisch strukturiert und bestehend aus Tod, Myokardinfarkt im Zielgefäß oder Revaskularisation der Zielläsion

(TLR). Als wichtiger sekundärer Endpunkt wurde die BVS-Thrombose entsprechend den ARC-Kriterien untersucht.

Ein HS wurde bei 134 Patienten (39%) durchgeführt, 270 Patienten wurden ausschließlich mit BVS behandelt. Patienten in der HS-Gruppe waren häufiger männlich und wiesen eine diffusere KHK auf. Von 435 mit BVS versorgten Läsionen wurden 298 ausschließlich mittels BVS behandelt. Wie zu erwarten, lagen in der HS Gruppe häufiger Bifurkationen und langstreckige Läsionen vor; konsekutiv wurden längere BVS implantiert. Die residuelle Stenose war größer in HS-Läsionen, der implantierte BVS-Diameter kleiner; trotzdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des prozeduralen Erfolgs.

Das mediane klinische Follow-up lag bei 1247 Tagen (im Mittel  $1208 \pm 399$  Tage) ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die kumulativen Inzidenzen wurden zwei Jahre nach Implantation berechnet. Der primäre Endpunkt (TLF) trat bei 9,7% der HS-Patienten und 11,5% der Patienten auf, die ausschließlich mit BVS behandelt wurden. Die Major Adverse Clinical Event (MACE) Rate lag mit 32,1% in der HS-Gruppe und 27,8% in der BVS-Gruppe höher als erwartet. Andererseits wiesen nur 0,7% der HS-Patienten und lediglich 1,5% der BVS-Patienten eine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose auf. Bezüglich der Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,17$ ). Lediglich 9 der HS-Patienten unterzogen sich einer TLR innerhalb der zwei Jahre nach Implantation, nur zwei waren DES-assoziiert. In nahezu allen Fällen lag ein fokales Restenosemuster vor. Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer TLF konnten eine residuelle Stenose  $>30\%$  sowie eine chronische Niereninsuffizienz identifiziert werden.

Wesentliche Beobachtungen unserer Studie: 1.) Patienten die aufgrund einer diffusen KHK mittels Hybrid-Stenting behandelt wurden, zeigten ähnliche Ergebnisse bezüglich der kombinierten Stent- und Patienten-bezogenen Endpunkte im Vergleich zu Patienten, die

ausschließlich mittels BVS behandelt wurden. 2.) Die Inzidenz der Stent-Thrombose war niedrig und differierte nicht zwischen beiden Untersuchungsgruppen. 3.) Das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz und einer residuellen Stenose >30% waren mit einem erhöhten TLF-Risiko assoziiert.

Die diffuse KHK beeinflusst erwiesenermaßen das klinische Ergebnis nach Implantation eines DES. Das Stenting von langen und komplexen Läsionen ist mit einem höheren Stent-Thrombose und -Restenose Risiko assoziiert, besonders im sehr späten Verlauf (Cassese et al., 2014). Ursachen hierfür sind eine chronische Inflammation innerhalb der Gefäßwand, Neoatherosklerose, Stent-Gefäß-Mismatch, unzureichende Anlagerung der Stentstreben an die Gefäßwand und überlappende Stentsegmente (Finn, 2005).

Der BVS galt lange als mögliche Lösung für die oben beschriebenen Limitierungen der DES. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des BVS erwiesen sich die Einsatzmöglichkeiten als stark limitiert. Dennoch können BVS in geeigneten Segmenten einer langstreckigen diffusen Stenose sinnvoll eingesetzt werden, um ein „Full Metal Jacket“ zu vermeiden und weitere therapeutische Maßnahmen im späteren Verlauf zu ermöglichen. Eine Studie von Jabbour et al. untersuchte 98 Patienten, die aufgrund einer komplexen KHK mittels Hybrid-BVS-DES-Stenting behandelt wurden. In diesem stark selektierten Kollektiv lag die Inzidenz der TLF ein Jahr nach Intervention bei 9,0%, und war häufiger mit BVS-Segmenten als DES-Segmenten assoziiert (Jabbour et al., 2017). Die Hybrid-Gruppe unserer Studie wies eine TLF-Rate von weniger als 10% zwei Jahre nach Intervention auf, dies kann durch eine strengere Selektion der Patienten und Läsionen erklärt werden (Komplexe Läsionen 89,1% vs. 95,2%; durchschnittliche Stentlänge 47,3 mm vs. >60 mm).

Nachdem randomisierte Studien BVS-assoziierte Ereignisse auch mehr als 3 Jahre nach Implantation beobachten konnten, wurde der Einsatz des BVS stark limitiert und ist aktuell

nur noch im Studiensetting erlaubt (Kereiakes et al., 2017; Wykrzykowska et al., 2017). Die TLR-Raten lagen in randomisierten Studien und Registern zwischen 2,1% und 14,3% zwei Jahre nach Intervention. In unserem Hybrid-Kollektiv lag die TLR-Rate bei 6,7% und damit niedriger als bei Patienten, die ausschließlich mittels BVS behandelt wurden, trotz deutlich extensiverer und komplexerer Läsion. Nichtsdestotrotz waren nahezu alle TLR BVS-assoziiert und bestätigen die geringere Leistungsfähigkeit des BVS im Vergleich zur aktuellen Generation der metallischen DES. Die Daten von Jabbour et al. bestätigen diese Beobachtung. Die IBR wies, wie bereits zuvor von uns untersucht, ein bevorzugt fokales Restenosemuster auf. Aktuelle Register und randomisierte Daten bestätigen ein erhöhtes BVS-Thromboserisiko im kurz- und langfristigen Verlauf (Capodanno et al., 2015; Kereiakes et al., 2017; Wykrzykowska et al., 2017). Die beobachtete BVS-Thromboserate von 0,7% in unserem Hybrid-Kollektiv und 1,5% in der BVS-Gruppe gehören zu den niedrigsten zwei Jahre nach Implantation. Gründe hierfür können ein überdurchschnittlich großer Gefäßdurchmesser von 2,7 mm und die konsequente Anwendung des Implantationsprotokolls (Prädilatation, Sizing, Postdilatation) sein.

Zusammenfassend wiesen Patienten zwei Jahre nach Hybrid-Stenting trotz deutlicher Unterschiede hinsichtlich der klinischen und angiographischen Charakteristika gleichwertige Ergebnisse auf im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich mittels BVS behandelt wurden. Um diese Beobachtungen zu bestätigen, bedarf es allerdings großer randomisierter Untersuchungen (Baquet et al., 2019).

*5.1.5. Evaluation der Leistungsfähigkeit des BVS im bislang größten „Real-World“-Kollektiv drei Jahre nach Implantation mit Fokussierung auf späte thrombotische Ereignisse (International Journal of Cardiology 2020;312:42-47)*

Nach Sezernierung des antiproliferativ wirkenden Medikaments Everolimus und der temporären mechanischen Unterstützung löst sich der BVS innerhalb von ca. drei Jahren in

der Gefäßwand vollständig auf (Wiebe et al., 2014). Hierdurch sollte eine chronische Entzündungsreaktion innerhalb der Gefäßwand vermieden und Fremdkörper-assoziierte Ereignisse, wie die späte Stentthrombose, verhindert werden. Trotz initial vielversprechender Daten konnte dieser bioresorbierbare Stent die an ihn gestellten Erwartungen in Langzeitverlauf nicht erfüllen. Signifikant höhere TLF- und Stentthromboseraten des BVS im Vergleich zum Standard-DES drei Jahre nach Implantation wurden in einer Metaanalyse von vier großen randomisierten Studien bestätigt (Ali et al., 2018).

Das präselektierte Patientengut in randomisierten klinischen Studien unterscheidet sich signifikant von dem der klinischen Routine. Große Patientenpopulationen in der klinischen Routine wurden nach Implantation des BVS bislang nicht im Langzeitverlauf untersucht. Diese Studie wurde durchgeführt, um diese Lücke zu schließen.

An 5 deutschen Zentren wurden zwischen September 2012 und Mai 2017 Patienten mit stenosierender KHK, die sich einer BVS-Implantation unterzogen, in unsere Observationsstudie eingeschlossen. Die Indikation zur Intervention war gegeben, wenn eine angiographische Stenose  $\geq 50\%$  vorlag und der Patient Angina pectoris oder einen pathologischen Stresstest aufwies. Alle Patienten wurden mit dem gleichen BVS (Absorb BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) behandelt. Die Entscheidung für die Implantation eines BVS oblag dem Interventionalisten. Die Implantation erfolgte entsprechend den Empfehlungen des Herstellers. Die Prädilatation der Stenose war obligat, die weitere Präparation der Läsion oblag dem Untersucher. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wurde für insgesamt 12 Monate nach BVS-Implantation empfohlen. Die klinische Nachbeobachtung erfolgte mittels Telefoninterview. Die klinischen und angiographischen Daten wurden prospektiv standardisiert in eine Datenbank eingegeben und zur zentralen klinischen Datenverarbeitung geschickt (ISAResearch Center München,

Deutschland).

Als primärer Endpunkt wurde die Target Lesion Failure (TLF) definiert, hierarchisch strukturiert und bestehend aus Tod, Myokardinfarkt im Zielgefäß oder Revaskularisation der Zielläsion (TLR). Als wichtige sekundäre Endpunkte wurden die BVS-Thrombose entsprechend den ARC-Kriterien untersucht sowie die Major Adverse Cardiac Events (MACE) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt oder TLR.

Insgesamt wurden 1614 Patienten mit einem mittleren Alter von  $64,0 \pm 10,9$  Jahren in dieses Register eingeschlossen. Die Mehrheit war männlich (75,8%), und 28,3% der Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf. Der Einweisungsgrund war bei 50% der Patienten eine SAP und bei 12,6% eine instabile Angina pectoris; 16,2% der Patienten wurden mit einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) und 21,2% mit einem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) vorstellig. Von den 1817 mittels BVS behandelten Läsionen wurden 56% als komplex und 8,4% als Bifurkation definiert. Der durchschnittliche Gefäßdiameter betrug 2,8 mm, die mittlere Läsionslänge lag bei  $17,4 \pm 11,7$  mm. Eine Prädilatation wurde in nahezu allen Läsionen durchgeführt (97,7%), die mittlere implantierte BVS-Länge lag bei  $28,0 \pm 16,6$  mm, eine Postdilatation erfolgte ebenfalls bei einem hohen Anteil der Läsionen (78,5%).

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 1228 (863-1467) Tage. Nach drei Jahren lag die TLF-Rate bei 17,1%, MACE trat in 21,8% der Fälle auf. Die Mortalität betrug 8,4%. 7,0% der Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, eine TLR war bei 11,6% notwendig.

Die Rate der definitiven Stentthrombosen lag bei 2,6%. 12,8% hiervon traten während der ersten 24h nach Implantation auf (akut), 25,6% zwischen Tag eins und 30 (subakut), 28,2% zwischen Tag 30 und einem Jahr (late), und 33,3% der Thrombosen wurden mehr als ein Jahr nach Implantation dokumentiert (very late).

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte ein höheres Alter, Diabetes mellitus,

komplexe Läsionen, Bifurkationsläsionen und die Implantation kleiner BVS (Durchmesser  $\leq 2,5$  mm) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer TLF.

Wesentliche Ergebnisse der bislang größten Untersuchung in einem wenig selektionierten Kollektiv mit insgesamt 1614 eingeschlossenen Patienten drei Jahre nach Implantation des BVS:

1.) Insgesamt lagen die Ereignisraten der kombinierten klinischen Endpunkte, der TLR und der Stentthrombose deutlich höher als erwartet. 2.) Die multivariate Analyse identifizierte ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil und komplexe Läsionen inklusive Bifurkationsläsionen als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der TLF.

Es wurden bereits mehrere randomisierte Studien zum Vergleich des BVS mit dem Standard-DES durchgeführt. Die ABSORB III-Studie schloss 2008 Patienten ein und randomisierte diese 2:1 in BVS- und DES-Gruppen. Drei Jahre nach Implantation zeigte sich höhere TLF-Raten nach BRS-Implantation im Vergleich zur DES-Gruppe, die Signifikanz wurde nur knapp verfehlt (8,6% versus 5,9%,  $p = 0,06$ ) (Kereiakes et al., 2017). Die Rate an Stentthrombosen und Myokardinfarkten innerhalb des Zielgefäßes unterschieden sich signifikant zum Nachteil der Patienten, die mittels BVS behandelt wurden. Die das Langzeitergebnis zusammenfassende Metaanalyse von vier randomisierten Studien, welche 2164 Patienten nach BVS- und 1225 Patienten nach DES-Implantation einschlossen, zeichnet ein eindeutig schlechteres Bild. Sowohl die TLF- (11,7% versus 8,1%;  $p = 0,006$ ), TLR- (6,6% versus 4,4%;  $p = 0,02$ ), als auch die Stentthromboseraten (2,2% versus 0,5%;  $p = 0,001$ ) unterschieden sich signifikant zwischen der BVS- und DES-Gruppe, zugunsten der Patienten, die mittels DES behandelt wurden (Ali et al., 2018). Dennoch bestehen wesentliche Unterschiede zwischen den stark selektierten Patientenpopulationen der randomisierten Studien und denen der täglichen klinischen Routine. Viele klinische und angiographische Merkmale werden in randomisierten Studien von vorneherein ausgeschlossen, wie z.B. akute Myokardinfarkte oder Bifurkationsstenosen.



Daher ist nicht klar, ob diese Ergebnisse eins zu eins in die alltägliche Routine übersetzt werden können. Es bedarf großer Registerstudien mit minimalen Ein- und Ausschlusskriterien, um diese Daten zu bestätigen. Eine gepoolte Analyse der ABSORB EXTEND-Studie und 5 weiterer Zentren schloss 1933 Patienten ein und zeigte die klinischen Ergebnisse 1,7 Jahre nach BVS-Implantation. Die Raten der TLR und der Stentthrombosen lagen bei 3,8% und 1,3% und damit eher im niedrigen Bereich der bisher beobachteten Ereignisraten (Caixeta et al., 2019). Dieser Umstand könnte den >800 ABSORB EXTEND-Patienten geschuldet sein, da die Studie relativ strikte Ein- und Ausschlusskriterien etablierte und das klinische Follow-up teils unvollständig war. Unter Berücksichtigung dieser Daten sind Langzeitergebnisse nach BVS-Implantation in großen Registern weiterhin rar, unsere Studie möchte diese Lücke schließen. Die AIDA-Studie ist die bislang einzige randomisierte „all-comers“ Analyse, die vergleichend BVS und DES untersucht. Die drei-Jahres Ergebnisse zeigen ähnliche TLF-Raten in der BVS- und DES-Gruppe (11,7% versus 10,2%), allerdings traten signifikant häufiger Myokardinfarkte (8,2% versus 5,5%;  $p=0,021$ ) und Stentthrombosen (3,3% versus 0,5%;  $p=0,001$ ) bei Patienten auf, die mittels BVS behandelt wurden (Kerkmeijer et al., 2019). Auch wenn die Stentthromboserate (2,6%) in unserer Registerstudie ähnlich ist, unterschieden sich die TLR- (11,6%) und TLF-Raten (17,1%) sehr deutlich, verglichen mit randomisierten Studien drei Jahre nach BVS-Implantation und noch deutlicher im Vergleich zum DES. Gründe hierfür können eine komplexere Patientenpopulation (50% Akutes Koronarsyndrom, 28,3% Diabetes mellitus) und komplexere Stenosecharakteristika (56,0% komplexe Läsionen, 8,4% Bifurkation) sein.

In dieser Untersuchung konnten Bifurkationen und komplexe Läsionen als unabhängige Prädiktoren für die TLF nach BVS-Implantation identifiziert werden, dies gilt auch für DES. Bereits zuvor wurden erhöhte Ereignisraten nach BVS-Implantation innerhalb von

Bifurkationsläsionen dokumentiert (Naganuma et al., 2016). Aufgrund der Stentstrebendicke von 150µm verursacht der BVS eine turbulenteren Strömung innerhalb der Bifurkation als ultradünne DES, dies führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten und schafft ein thrombogenes Milieu. Außerdem konnten Stentstrebenbrüche im Rahmen der Dilatation von Seitästen nachgewiesen werden, was ein zusätzliches Thromboserisiko darstellt. Neointimale Brücken wurden nach BVS-Bifurkations-Stenting mittels intravaskulärer Bildgebung beobachtet und könnten als Nidus für BVS-Thrombosen in Frage kommen. Trotz dieser Beobachtungen können BVS-Thrombosen in den meisten Fällen auf eine suboptimale Implantationstechnik oder den Resorptionsprozess zurückgeführt werden. Komplexe Läsionen konnten schon zuvor als Risikofaktor für die TLF nach BVS-, aber auch DES-Implantation in Registern bestätigt werden. Stentdurchmesser  $\leq 2,5$  mm sind ebenfalls mit einem erhöhten TLF-Risiko assoziiert, da die Stentstrebendicke von 150µm und die Proliferation der Neointima zu einer verhältnismäßig ausgeprägteren Stenosierung des Gefäßlumens führen.

Dies ist die bislang größte Untersuchung zur Evaluation des Langzeitergebnisses drei Jahre nach Implantation des BVS bei Patienten, die die klinische Routine widerspiegeln. Insgesamt zeigten sich hohe Ereignisraten, die Stentthromboserate war allerdings vergleichbar mit aktuellen randomisierten Daten. Komplexe Läsionen und ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil waren unabhängig mit dem gehäuften Auftreten einer TLF assoziiert. Um die Technologie final beurteilen zu können, müssen weitere Untersuchungen nach kompletter Absorption des BVS durchgeführt werden (Wiebe, Baquet et al., 2020).

## **5.2 Aktueller Status von Polymer-freien medikamenten-beschichteten Stents in der Behandlung der stenosierenden KHK (*J Interven Cardiol.* 2018;31:330–337)**

Die Anzahl neuartiger DES-Plattformen steigt stetig mit dem Ziel, die antirestenotischen Eigenschaften und das Sicherheitsprofil der Stents weiter zu optimieren. Eine wesentliche Limitation der früheren DES-Generationen waren unerwartete späte Stentthrombosen, die eine langfristige duale Plättchenhemmung notwendig machten und den Einsatz bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko stark einschränkten. Der den Stent ummantelnde Polymer ist eine der Schlüsselkomponenten des Stents, da er für die Haftung des antiproliferativen Medikaments am Stent und die Kinetik der Medikamentenfreisetzung an der Gefäßwand zur Inhibition der neointimalen Proliferation verantwortlich ist. Die Polymere der ersten Generation der DES (Poly-(n)-butyl Methacrylat und Translute Polymer) wurden schnell durch biokompatiblere und mechanisch stabilere Polymere ersetzt. Everolimus-sezernierende Stents (EES) der aktuellen Generation (z.B. Xience stent, Abbott Vascular, Santa Clara, CA) nutzen das nicht-inflammatorische ultrareine fluorinierte Co-Polymer mit besonderer antithrombotischer Wirkung. Das niedrigere Stentthromboserisiko der EES konnte in einer Vielzahl von randomisierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden (Palmerini et al., 2014).

Um das persistierende Polymer (PP) und die damit einhergehende chronische Entzündungsreaktion innerhalb der Gefäßwand zu umgehen, wurde zunächst das Konzept der bioresorbierbaren Polymere (BP) verfolgt (meist Poly-(L)-Lactid Acid). Diese verbleiben für ungefähr 6 Monate auf der Oberfläche der Stentplattform, bevor sie vollständig resorbiert werden. Daher sind die potentiellen klinischen Vorteile der BP-DES gegenüber den PP-DES erst nach frühestens 12 Monaten zu erwarten. Eine Metaanalyse 6 randomisierter Studien hat die Leistungsfähigkeit neuerer Generationen der BP-DES mit der ersten Generation der PP-DES

verglichen. Die BP-DES wiesen eine signifikant niedrigere Stentthromboserate auf; der Vergleich mit der ersten Generation der PP-DES hinkt allerdings, die Daten sind somit mit Vorsicht zu interpretieren (Rizas & Mehilli, 2016).

Trotz der essentiellen Verbesserung weisen BP- und PP-DES relevante Nachteile auf. Chronische Inflammation assoziiert mit dem persistierenden oder bioresorbierbaren Polymer führen zu einer verspäteten Endothelialisierung der Stentstreben und zu einer verzögerten Einheilung in die Gefäßwand sowie zur Entstehung einer Neoatherosklerose innerhalb des gestenteten Gefäßsegments, assoziiert mit einem erhöhten Risiko für späte Stentthrombosen und Restenosen (Otsuka et al., 2015; van der Giessen et al., 1996). Aufgrund dessen wurde eine prolongierte duale Plättchenhemmung nach DES-Implantation empfohlen, was dazu führte, dass Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder unter oraler Antikoagulation nicht für die Implantation eines DES geeignet schienen. Um diese Therapielücke zu schließen, wurden Polymer-freie (PF) Stentplattformen entwickelt.

Die Optimierung der Kinetik in Bezug auf die Sezernierung des antiproliferativen Medikaments stellt die größte Herausforderung an die PF-DES dar. Daher kamen mehrere physikalische und chemische Verfahren zur Modifikation der Stentoberflächen zum Einsatz, mit dem Ziel einer nachhaltigen Medikamentenfreisetzung (60-70% innerhalb der ersten Woche, 30-40% innerhalb von 4-6 weiteren Wochen) zur Optimierung des Sicherheitsprofils der PF-DES. Das häufigste angewandte Verfahren stellen Mikroporen innerhalb der PF-DES Oberfläche dar; in der Original-Publikation unter 11. findet sich eine Auflistung aller angewandten Verfahren.

Der erste in klinischen Studien untersuchte PF-DES mit Mikroporen war der Rapamyzin-freisetzende Yukon-DES. Randomisiert verglichen mit dem Taxus PP-DES zeigte der Yukon-Stent eine ähnliche antirestenotische Leistungsfähigkeit. Das Sicherheitsprofil wies jedoch im Vergleich mit Sirolimus-freisetzenden DES aufgrund der rapiden Freisetzung des Rapamyzin

deutliche Lücken auf (Mehilli et al., 2006). Die Weiterentwicklung des Yukon-Stents, der PF-Dual-DES (Rapamyzin, Probucol, Resin) wurde in den randomisierten ISAR-TEST-Studien 2, 3 und 5 untersucht. Die ISAR-TEST 5-Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit des PF-Dual-DES gegen über dem Zotarolimus-freisetzenden PP-DES bezüglich der angiographischen und klinischen Ergebnisse bestätigen. Die TLF-Rate betrug 13,1% in der PF-Dual-DES-Gruppe und 13,5% in der Zotarolimus PP-DES-Gruppe,  $p_{\text{noninferiority}} = 0,0006$  (Massberg et al., 2011).

Der Cre8-Stent sezerniert Sirolimus und wurde zur Optimierung der Kinetik mit einer Mixtur aus langkettigen Fettsäuren ummantelt. Bezüglich der antirestenotischen Eigenschaften ist dieser Stent mit der aktuellen Generation der PP-EES gleichzusetzen (Late lumen loss Cre8  $0,14 \pm 0,36$  versus EES  $0,24 \pm 0,57$ ) (Carrié et al., 2012).

Ein weiterer Ansatz stellt der PF Biofreedom-Stent dar, er sezerniert Biolimus A9, zehnmal lipophiler als Sirolimus. Unter angiographischen Gesichtspunkten steht der Biofreedom dem Taxus Stent in nichts nach. Gegenüber unbeschichteten metallischen Stents (BMS) war er ein Jahr nach Implantation bezüglich der klinischen Ergebnisse überlegen (Costa et al., 2016). Die aktuellste Plattform stellt aber der PF Medikamenten-gefüllte Stent (DFS) dar, bestehend aus drei Schichten. Ganz außen befindet sich eine Cobalt-Chrom-Legierung, mittig Tantal, und innen Sirolimus, das durch mikroskopische Löcher an die Stentoberfläche diffundiert. Bislang wurde dieser Stent lediglich in einer Single-Arm Studie mit 100 Patienten untersucht, nach 9 Monaten lagen die TLF- und Myokardinfarkt-Raten bei 2,1% (Worthley et al., 2017). OCT-Messungen ergaben eine adäquate Einheilung des Stents in die Gefäßwand. Es befinden sich einige weitere PF-DES-Plattformen in der präklinischen Testung, wurden jedoch bislang nicht in klinischen Studien getestet und finden daher hier keine Berücksichtigung.

Bislang wurden mehrere randomisierte Studien zur Evaluation der angiographischen und klinischen Leistungsfähigkeit der verschiedenen PF-DES durchgeführt. Aufgrund der fehlenden

Polymer-induzierten chronischen Entzündung der Gefäßwand wurde eine schnellere Endothelialisierung und weniger ausgeprägte Neoatherosklerose antizipiert. Randomisierte Daten ergaben allerdings ähnliche klinische Ergebnisse für PP-, BP- und PF-DES zwei bis 5 Jahre nach Implantation. Eine Metaanalyse von Navarese et al., 6178 Patienten umfassend, vergleicht die Leistungsfähigkeit von PP-DES und PF-DES mehr als ein Jahr nach Implantation. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität (Odds Ratio 0,80, 95% Konfidenzintervall 0,58-1,10,  $p = 0,17$ ), des Myokardinfarkts (Odds Ratio 1,27, 95% Konfidenzintervall 0,87-1,85,  $p = 0,22$ ), der Stentthrombose (Odds Ratio 0,75, 95% Konfidenzintervall 0,36-1,55,  $p = 0,53$ ), oder der TLR (Odds Ratio 0,90, 95% Konfidenzintervall 0,6-1,18,  $p = 0,45$ ) beobachtet werden (Navarese et al., 2014). Eine neuere Untersuchung von Gao et al. kam zum gleichen Ergebnis. Diese Beobachtungen unterstreichen die multifaktorielle Genese später Ereignisse nach DES-Implantation; persistierende metallische Fremdkörper und der Progress der Atherosklerose sind wichtige Faktoren.

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bilden eine wichtige Zielgruppe für PF-DES, da diese Plattformen potentiell eine zeitlich kürzere duale Plättchenhemmung erlauben. Die LEADERS FREE-Studie zeigte ein vergleichbares Thrombose-Risiko der PF-DES und BMS (2,0% vs 2,2%,  $p = 0,75$ ) ein Jahr nach Implantation und einer einmonatigen dualen Plättchenhemmung (Urban et al., 2015). Andererseits konnte das Stentthromboserisiko durch die Nutzung moderner dünnstrebiger EES im Vergleich zu BMS um 70% reduziert werden. Des Weiteren wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Koronarintervention unterzogen, eine duale Strategie mit niedrig dosiertem Rivaroxaban und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor untersucht, hier konnten verglichen mit der Triple-Therapie niedrigere Blutungsraten ohne Nachteil für die Effektivität nachgewiesen werden (Gibson et al., 2016). Die Fakten werden in der aktuellen Leitlinie berücksichtigt, da kein spezieller Stent-Typ für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

empfohlen wird.

Es wurden komplexe Verfahren entwickelt, um die Kinetik der Medikamenten-Freisetzung zu optimieren und damit die angiographische und klinische Leistungsfähigkeit der PF-DES dem Niveau der aktuellen PP-DES anzupassen. Dennoch konnte der antizipierte additive Vorteil der PF-DES im Langzeitverlauf nicht bestätigt werden. Der Einsatz sehr biokompatibler persistierender Polymere auf aktuellen DES-Plattformen ist ein Grund hierfür. Das hohe Sicherheitsprofil dieser Stents erlaubt außerdem eine Reduktion der antithrombotischen Therapie nach Implantation. Andererseits konnte eine vergleichbare Effizienz und Sicherheit der PF-DES im Vergleich zu PP-DES im Kurz- und Langzeitverlauf nachgewiesen werden. Daher stellen PF-DES heute eine der vielen DES-Optionen zur Behandlung der stenosierenden KHK dar und sind nicht für einzelne Patientengruppen besonders geeignet (Baquet, Jochheim & Mehilli, 2018).

## **6. Zusammenfassung**

Die chronisch ischämische Herzkrankheit sowie der akute Myokardinfarkt sind die zwei häufigsten Todesursachen in Deutschland und machten im Jahr 2016 zusammen 13,3% aller Todesfälle der Erwachsenen in der Bundesrepublik aus ("Deutscher Herzbericht 2018," 2019). Daher ist die exakte und frühzeitige Risikostratifizierung sowie die konsequente rechtzeitige Therapie aufgrund zunehmender Herausforderungen der Wirtschaftlichkeit innerhalb des Gesundheitssystems von klinischem und sozioökonomischen Interesse. Seit 1990 bis heute konnte die Mortalität der KHK signifikant gesenkt werden ("Deutscher Herzbericht 2018," 2019). Die konsequente Durchführung der Primär- und Sekundärprävention, aber auch die interventionelle Therapie der KHK haben daran wesentlichen Anteil. Die stetige Innovation interventioneller Therapiestrategien von der Perkutanen Koronarangioplastie (PTCA), der Einführung von Metallstents bis zur Entwicklung medikamenten-beschichteter Stents konnte

die langfristige Prognose der Patienten mit stenosierender KHK kontinuierlich verbessern (Fischman et al., 1994; Morice et al., 2002). Späte und sehr späte Komplikationen nach Implantation von metallischen Stents, die im Wesentlichen auf entzündliche Prozesse innerhalb der Gefäßwand und den persistierenden Fremdkörper zurückzuführen sind, trieb die Entwicklung komplett bioresorbierbarer Stents voran (Joner et al., 2006; Virmani et al., 2002). Der am häufigsten untersuchte und implantierte Bioresorbable Vascular Scaffold der Firma Abbott besteht aus einem PLLA-Gerüst, dessen PLLDA-Polymer Everolimus sezerniert, ist ebenfalls Gegenstand unserer Studien (Ormiston et al., 2007).

Die Kohorte B der ABSORB-Pilotstudie zeigte eine verbesserte Performance des BVS durch die Optimierung des Stentstrebendesigns (Serruys et al., 2010), dies führte zu Initiierung großer randomisierter Studien (ABSORB II und III). Eine deutliche Zunahme der Implantationszahlen war vor allem auf das positive Ein-Jahres-Ergebnis der ABSORB III-Studie zurückzuführen (Ellis et al., 2015).

Hier konnte die Nicht-Unterlegenheit des BVS gegenüber dem klassenbesten DES im kurzfristigen Verlauf demonstriert werden, woraus die Zulassung des BVS als interventionelle Therapieoption der koronaren Herzkrankheit durch die FDA im Juli 2016 resultierte.

OCT-Messungen zur Untersuchung des intravaskulären Heilungsprozesses wiesen bereits 6-7 Wochen nach Implantation des BVS eine nahezu vollständige Einheilung des Stents in die Gefäßwand nach (Baquet et al., 2016). Erste Zweifel am Konzept des BVS traten jedoch bereits früh in einer großen Registerstudie auf, hier wurden eine erhöhte Anzahl akuter und subakuter BVS-Thrombosen beobachtet (Capodanno et al., 2015). Die Ursachen wurden im BVS-Design und intraprozeduralen Faktoren gesucht. Daher wurde ein spezifischer Implantationsalgorithmus entwickelt und die Implantation des BVS in kleinen Gefäßen aufgrund der Stentstrebendicke vermieden (Ortega-Paz et al., 2017). Neben einer gehäuften



Anzahl an Thrombosen traten allerdings auch ISR auf, die teils auf die geringere radiale Kraft des BVS, aber auch auf eine Neoatherosklerose zurückzuführen waren (Capodanno et al., 2015). Wir konnten zeigen, dass diese Stenosierungen ein eher fokales Restenosemuster aufweisen und mit einer eher positiven langfristigen Prognose assoziiert sind (Baquet et al., 2017). Spätestens nach Veröffentlichung der AIDA-Studie stand fest, dass die Implantation des BVS entgegen der Erwartungen nicht zu Reduktion der Langzeitkomplikationen nach Koronarintervention führen würde (Kerkmeijer et al., 2019; Wykrzykowska et al., 2017). Der Einfluss des Geschlechts im Langzeitverlauf nach BVS-Implantation legt nahe, dass Frauen von der BVS-Implantation tendenziell eher profitieren als Männer. In unserem Kollektiv traten besonders späte Komplikationen wie Thrombosen und Revaskularisationen bei Frauen seltener auf, dieser Trend wurde auch in randomisierten Kohorten bestätigt (Baquet et al., 2019; Shreenivas et al., 2017). Eine mögliche Nische für die Implantation von BVS stellen langstreckig diffus erkrankte Koronarien dar. Zur Vermeidung eines durchgehenden metallischen Gerüsts innerhalb des Kranzgefäßes kann in Bereichen weniger sklerosierter stenosierter Abschnitte die Implantation eines BVS erwogen werden, dies könnte die Vasomotion verbessern und die Möglichkeit für eine Bypassoperation offenhalten. Die Sicherheit und Effektivität dieser Technik konnte auch zwei Jahre nach Implantation nachgewiesen werden (Baquet et al., 2019).

Im Langzeit-Follow-Up der ABSORB-Studien, der AIDA-Studie und Meta-Analysen schnitt der BVS gegenüber dem DES in Bezug auf Stentthromboseraten und Reinterventionen ausnahmslos schlechter ab (Ali et al., 2018; Kerkmeijer et al., 2019; Kereiakes et al., 2017). Auch die Drei-Jahres-Daten des bislang größten relativ unselektierten „Real-World“-Kollektivs bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Studien (Wiebe, Baquet et al., 2020). Dies führte dazu, dass der BVS heute nur noch sehr selektiv in Studien implantiert werden darf.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, Chevalier B, Vu MT, Zhang Z, Simonton CA, Serruys PW, Stone GW. (2018). Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation*, 137(5), 464–479. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843>
2. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta- analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10096):760-772. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31470-8. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732815
3. Baquet M, Brenner C, Wenzler M, Eickhoff M, David J, Brunner S, Theiss H, Massberg S, Guagliumi G, Mehilli J. (2016). Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. *Journal of Interventional Cardiology*. <http://doi.org/10.1111/joic.12359>
4. Baquet M, Grundmann D, Schmidt W, Thienel M, Jochheim D, Tesche C, Theiss HD, Brunner S, Massberg S, Mehilli J. Hybrid-stenting with metallic and bioresorbable drug-eluting stents 2-year clinical outcomes in KUM ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 1;93(1):71-78. doi: 10.1002/ccd.27832. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232838
5. Baquet M, Hoppmann P, Grundmann D, Schmidt W, Kufner S, Theiss HD, Brunner S, Wiebe J, Eickhoff M, Jochheim D, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Massberg S, Kastrati A, Mehilli J. (2019). Sex and long-term outcomes after implantation of the

- Absorb bioresorbable vascular scaffold for treatment of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 15(7), 615–622. <http://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00603>
6. Baquet, M., Jochheim, D., & Mehilli, J. (2018). Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. *Journal of Interventional Cardiology*, 31(3), 330–337. <http://doi.org/10.1111/joic.12499>
  7. Baquet M, Nef H, Gori T, Latib A, Capodanno D, Di Mario C, Sabate M, Colombo A, Tamburino C, Mehilli J. (2017). Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 378, 1071–8. <http://doi.org/10.1002/ccd.27350>
  8. Caixeta A, Campos CM, Felix C, Chieffo A, Capranzano P, Kawamoto H, Tamburino C, Diletti R, de Ribamar Costa J Jr, Onuma Y, van Geuns RJ, Bartorelli AL, Colombo A, Tamburino C, Serruys PW, Abizaid A. (2019). Predictors of long-term adverse events after Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation: a 1,933-patient pooled analysis from international registries. *EuroIntervention*, 15(7), 623–630. <http://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00796>
  9. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, Caramanno G, Naber C, Di Mario C, Colombo A, Capranzano P, Wiebe J, Araszkiwicz A, Geraci S, Pyxaras S, Mattesini A, Naganuma T, Münzel T, Tamburino C (2015). Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*, 10(10), 1144–1153. [http://doi.org/10.4244/EIJY14M07\\_11](http://doi.org/10.4244/EIJY14M07_11)
  10. Carrié D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, Dibie A, Berti S, Maupas E, Antoniucci D, Schofer J. (2012). A Multicenter Randomized Trial Comparing

- Amphilimus- With Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Native Coronary Artery Lesions, 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.009>
11. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinićek S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. (2014). Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart (British Cardiac Society)*, 100(2), 153–159. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304933>
  12. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, Airolidi F, Chieffo A, Sangiorgi GM, Montorfano M, Michev I, Carlino M, Bonizzoni E, Colombo A. (2006). Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *JACC*, 47(12), 2399–2404. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.046>
  13. Costa RA, Abizaid A, Mehran R, Schofer J, Schuler GC, Hauptmann KE, Magalhães MA, Parise H, Grube E. BioFreedom FIM Clinical Trial Investigators. Polymer-Free Biolimus A9-Coated Stents in the Treatment of De Novo Coronary Lesions: 4- and 12-Month Angiographic Follow-Up and Final 5-Year Clinical Outcomes of the Prospective, Multicenter BioFreedom FIM Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 11;9(1):51-64. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.008. PMID: 26762911
  14. Deutscher Herzbericht 2018. (2019). Deutscher Herzbericht 2018, 1–256.
  15. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW. (2015). Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *NEJM*, 373(20), 1905–1915. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1509038>
  16. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, Skoriya K, Weber DK, Gold HK, Virmani R V. (2005). Differential Response of Delayed Healing and Persistent

- Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*, 112(2), 270–278. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937>
17. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *NEJM*, 331(8), 496–501. <http://doi.org/10.1056/NEJM199408253310802>
  18. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Iancu J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. (2016). Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *NEJM*, 375(25), 2423–2434. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
  19. Jabbour RJ, Ielasi A, Tanaka A, Leoncini M, Cortese B, Grigis G, Mitomo S, Regazzoli D, Di Palma G, Rapetto C, Tespili M, Colombo A, Latib A. A hybrid strategy with bioresorbable vascular scaffolds and drug eluting stents for treating complex coronary lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017 Jul-Aug;18(5S1):S4-S9. doi: 10.1016/j.carrev.2017.03.007. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28314675
  20. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042. Epub 2006 May 5. PMID: 16814667.
  21. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec

- 12;70(23):2852-2862. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.010. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29100702.
22. Kerkmeijer LSM, Tijssen RYG, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout KE, Kraak RP, Weevers A, Piek JJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, Henriques JPS, Wykrzykowska JJ; Collaborators. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent in routine PCI: three-year clinical outcomes from the AIDA trial. *EuroIntervention*. 2019 Sep 20;15(7):603-606. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00325. PMID: 31147304.
23. Kim, B.-K., Hong, M.-K., Shin, D.-H., Kim, J.-S., Ko, Y.-G., Choi, D., & Jang, Y. (2013). Optical coherence tomography analysis of strut coverage in biolimus- and sirolimus-eluting stents: 3-Month and 12-month serial follow-up, 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.160>
24. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong WF, Kusano H, Stone GW. (2015). A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *European Heart Journal*, 36(47), 3332–3342. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv435>
25. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, Coleman L, Wong GK, Edelman ER. (2011). Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*, 123(13), 1400–1409. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003210>

26. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, Chieffo A, Airolidi F, Carlino M, Montorfano M, Colombo A. (2011). Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 4(2), 155–164. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.027>
27. Libby, P., & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25), 3481–3488. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878>
28. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schömig A, Laugwitz KL, Mehilli J. (2011). Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*, 124(5), 624–632. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026732>
29. Mehilli J, Achenbach S, Woehrle J, Baquet M, Riemer T, Muenzel T, Nef H, Naber C, Richardt G, Zahn R, Gori T, Neumann T, Kastner J, Schmermund A, Hamm C. Clinical restenosis and its predictors after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: results from GABI-R. *EuroIntervention*. 2017 Dec 20;13(11):1319-1326. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00291. PMID: 28649953.
30. Mehilli, J., Kastrati, A., Bollwein, H., Dibra, A., Schühlen, H., Dirschinger, J., Schömig, A. (2003). Gender and restenosis after coronary artery stenting. *European Heart Journal*, 24(16), 1523–1530.
31. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, Dirschinger J, Schömig A. (2006). Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*, 113(2), 273–279. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575977>

32. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K, Hausleiter J, Seyfarth M, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Laugwitz KL, Massberg S, Neumann FJ, Richardt G, Schömig A, Kastrati A. (2011). Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet (London, England)*, 378(9796), 1071–1078. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61255-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61255-5)
33. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. (1999). Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100(18), 1872–1878.
34. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK. (2016). Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 133(9), 916–947. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
35. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. (2002). A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England Journal of Medicine*, 346(23), 1773–1780. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
36. Naganuma T, Colombo A, Lesiak M, Capodanno D, Gori T, Nef H, Caramanno G, Naber C, Di Mario C, Ruparelia N, Capranzano P, Wiebe J, Araszkievicz A, Geraci S, Kawamoto H, Pyxaras S, Mattesini A, Münzel T, Tamburino C, Latib A. (2016). Bioresorbable vascular scaffold use for coronary bifurcation lesions: A substudy from GHOST EU registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 89(1), 47–56. <http://doi.org/10.1002/ccd.26634>



37. Nakatani S, Sotomi Y, Ishibashi Y, Grundeken MJ, Tateishi H, Tenekecioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Regar E, Radu MD, Räber L, Bezerra H, Costa MA, Fitzgerald P, Prati F, Costa RA, Dijkstra J, Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Akasaka T, Di Mario C, Serruys PW, Onuma Y. (2016). Comparative analysis method of permanent metallic stents (XIENCE) and bioresorbable poly-L-lactic (PLLA) scaffolds (Absorb) on optical coherence tomography at baseline and follow-up. *EuroIntervention*, 12(12), 1498–1509.  
[http://doi.org/10.4244/EIJY15M10\\_03](http://doi.org/10.4244/EIJY15M10_03)
38. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, Malik S, Fuster V, Finn AV. (2013). Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(10), 1041–1051.  
<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.054>
39. Navarese EP, Kowalewski M, Cortese B, Kandzari D, Dias S, Wojakowski W, Buffon A, Lansky A, Angelini P, Torguson R, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Waksman R, Suryapranata H. (2014). Short and long-term safety and efficacy of polymer-free vs. durable polymer drug-eluting stents. A comprehensive meta-analysis of randomized trials including 6178 patients, 1–8.  
<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.024>
40. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. (2008). A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet (London, England)*, 371(9616), 899–907.  
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60415-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60415-8)

41. Ormiston, J. A., Webster, M. W. I., & Armstrong, G. (2007). First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 69(1), 128–131. <http://doi.org/10.1002/ccd.20895>
42. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, Di Mario C, Naber C, Lesiak M, Capranzano P, Wiebe J, Mehilli J, Araszkievicz A, Pyxaras S, Mattesini A, Geraci S, Naganuma T, Colombo A, Münzel T, Sabaté M, Tamburino C, Brugaletta S. (2017). Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention*. <http://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00974>
43. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, Kutys R, Xhepa E, Kastrati A, Virmani R, Joner M. (2015). Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*, 36(32), 2147–2159. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205>
44. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Smits PC, Kaiser C, D'Ascenzo F, Frati G, Mancone M, Genereux P, Stone GW. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):299-307. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.061. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24211507
45. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, Binder H, Eggebrecht H, Münzel T, Cook S, Gori T. (2016). Bioresorbable Coronary Scaffold

- Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(8), 921–931. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.019>
46. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, Serruys PW, Joner M, Sabaté M, Windecker S. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 27;66(17):1901-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.853. PMID: 26493663
47. Räber L, Onuma Y, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Backx B, Iñiguez A, Okkels Jensen L, Cequier-Fillat À, Pilgrim T, Christiansen EH, Hofma SH, Suttorp M, Serruys PW, Sabaté M, Windecker S. (2016). Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study. *EuroIntervention*, 12(4), 482–489. [http://doi.org/10.4244/EIJY15M08\\_03](http://doi.org/10.4244/EIJY15M08_03)
48. Rizas, K. D., & Mehilli, J. (2016). Stent Polymers: Do They Make a Difference? *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 9(6), e002943. <http://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002943>
49. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf RJ, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. (2015). A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural

- secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 385(9962), 43–54. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61455-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61455-0)
50. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Smits PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hebert K, Rapoza R, García-García HM. (2010). Evaluation of the Second Generation of a Bioresorbable Everolimus Drug-Eluting Vascular Scaffold for Treatment of De Novo Coronary Artery Stenosis. *Circulation*, 122(22), 2301–2312. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970772>
  51. Shreenivas S, Kereiakes DJ, Ellis SG, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Piard-Ruster K, Zhang Y, Koo K, Vu MT, Serruys PW, Stone GW. Efficacy and Safety of the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Females and Males: Results of an Individual Patient-Level Pooled Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Sep 25;10(18):1881-1890. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.036. PMID: 28935081
  52. Tanimoto, S., Serruys, P. W., Thuesen, L., Dudek, D., de Bruyne, B., Chevalier, B., & Ormiston, J. A. (2007). Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 70(4), 515–523. <http://doi.org/10.1002/ccd.21136>
  53. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. (2015). Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High

- Bleeding Risk. *The New England Journal of Medicine*, 373(21), 2038–2047.  
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1503943>
54. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ. (1996). Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*, 94(7), 1690–1697.
  55. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A, Kolodgie FD, Colombo A. (2002). Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation*, 106(21), 2649–2651. <http://doi.org/10.1161/01.cir.0000041632.02514.14>
  56. Windecker S, Koskinas KC, Siontis GCM. Bioresorbable Scaffolds Versus Metallic Drug-Eluting Stents: Are We Getting Any Closer to a Paradigm Shift? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2310-2314. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.002. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26471804
  57. Wiebe J, Baquet M, Dörr O, Hoppmann P, Jochheim D, Rheude T, Boeder N, Grundman D, Blachutzik F, Theiss H, Cassese S, Hofmann FJ, Gschwendtner S, Elsässer A, Massberg S, Hamm C, Laugwitz KL, Byrne RA, Mehilli J, Kastrati A, Nef H. (2020). Long-term follow-up and predictors of target lesion failure after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in real-world practice. *International Journal of Cardiology*, 1–6.  
<http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.062>
  58. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 16;64(23):2541-51. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.041. PMID: 25500240.

59. Worthley SG, Abizaid A, Kirtane AJ, Simon DI, Windecker S, Brar S, Meredith IT, Shetty S, Sinhal A, Almonacid AP, Chamié D, Maehara A, Stone GW; RevElution Investigators. (2017). First-in-Human Evaluation of a Novel Polymer-Free Drug-Filled Stent: Angiographic, IVUS, OCT, and Clinical Outcomes From the RevElution Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(2), 147–156. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.020>
60. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J Jr, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS; AIDA Investigators. (2017). Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa1614954. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1614954>